Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

CO_2-Atmungskurven vor und nach Promethazin und Laevomepromazin bei jugendlichen Normalpersonen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erhard Haß
aus Berlin

Berlin 1970

1971

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

CO_2-Atmungskurven vor und nach Promethazin und Laevomepromazin bei jugendlichen Normalpersonen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erhard Haß
aus Berlin

Berlin 1970

Referent : Professor Dr.med. Max Schwab

Korreferent : Professor Dr.med. H.J. Eberlein

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promotionsdatum : 9.2.1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODISCHER TEIL	5
I. Pharmakologie	5
II. Versuchspersonen und Untersuchungsgang	7
III. Auswertung der Meßergebnisse	10
ERGEBNISSE	11
I. Atemfrequenzen, Atemzugvolumina und Atemzeitvolumen	11
II. Spezifische Atemvolumina und alveoläre CO_2-Drucke bei Zimmerluftatmung	14
III. Spezifische Atemvolumina und alveoläre CO_2-Drucke bei Erhöhung des CO_2-Druckes durch CO_2-Atmung	15
IV. Blutdruck der Versuchspersonen	17
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	19
ZUSAMMENFASSUNG	27
TABELLEN	28
LITERATURVERZEICHNIS	32
LEBENSLAUF	37

Verzeichnis der Tabellen

Seite

Tab. 1 : Alveolare CO_2-Drucke und spez. Atem=minutenvolumina bei Zimmerluftatmung vor und nach Laevomepromazin 28

Tab. 2 : Alveolare CO_2-Drucke und spez. Atem=minutenvolumina bei Zimmerluftatmung vor und nach Promethazin 29

Tab. 3 : Spez. Atemminutenvolumina bei bestimmten alveolaren CO_2-Drucken vor und nach Laevomepromazin 30

Tab. 4 : Spez. Atemminutenvolumina bei bestimmten alveolaren CO_2-Drucken vor und nach Promethazin 31

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1 : Pharmakologische Grundstruktur der Phenothiazine 5

Abb. 2 : Andeutung des graphischen Auswertungs=verfahrens 10

Abb. 3 : Atemfrequenzen vor und nach Promethazin 11

Abb. 4 : Atemfrequenzen vor und nach Laevomepromazin 11

Abb. 5 : Atemzugvolumen vor und nach Promethazin 12

Abb. 6 : Atemzugvolumen vor und nach Laevomepromazin 12

Abb. 7 : Atemzeitvolumen vor und nach Promethazin 13

Abb. 8 : Atemzeitvolumen vor und nach Laevomepromazin 13

Abb. 9 : CO_2-Atemkurven vor und nach Promethazin - Mittelwerte - 16

Abb.10 : CO_2-Atemkurven vor und nach Laevomepromazin - Mittelwerte - 17

Abb.11 : Blutdruckkurven der Promethazinreihe 18

Abb.12 : Blutdruckkurven der Laevomepromazinreihe 18

Abb.13 : Blockschaltbild der Atmung 19

EINLEITUNG

Die Phenothiazinderivate Laevomepromazin (Neurocil$^{(R)}$) und Prometha= zin (Atosil$^{(R)}$) gehören unter den Psychopharmaka zu den Neuroleptika. Ihre Entwicklung erfolgte aus der Reihe der Antihistamine,die mit der Entdeckung der Wirkung von Chlorpromazin bei psychiatrischen Krank= heiten ihren Anfang genommen hat.Ausgehend von der Verwendung bei be= stimmten Psychosen,bei denen eine schnelle Dämpfung und Beseitigung von Unruhe-,Spannungs- und Angstzuständen notwendig ist,haben sie nicht nur zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen breite Anwendung gefunden,sondern interessieren bei der Ruhigstellung von Patienten mit eingeschränkter Atmungsfunktion,wie z.B. Asthma bronchiale und Emphy= sembronchitis (JILG (20), RIDING (42), BURGER (8), MEYTHALER (34)). Obwohl in der Kombinationstherapie von Phenothiazinderivaten mit Analgetika oder mit Hypnotika günstige Erfahrungen vorliegen,ist es nötig,auf ihre potenzierende Wirkung hinzuweisen.

Bei der medikamentösen Ruhigstellung von Patienten mit eingeschränkter Atmungsfunktion muß gefordert werden,daß bei den empfohlenen Einzel= dosen ein atemzentrumsdepressorischer Effekt nicht auftritt.CHERNIACK und SNIDAL (9) wiesen daraufhin,daß vermehrte Atemarbeit gegen erhöhte bronchiale Strömungswiderstände,z.B. mittels vorgeschalteter artefi= zieller Stenose,schon beim Lungengesunden die Atemantwort auf CO_2 mindert.Daher wird man nicht nur bei allen Erkrankungen des bronchi= tischen Formenkreises mit einer verminderten Beantwortung zentraler Impulse durch den peripheren Atemapparat rechnen müssen.Die Ursache für dieses Verhalten wird überwiegend in der gestörten pulmonalen und thorakalen Atemmechanik und den dadurch wirksam werdenden inhibitori= schen Impulsen gesehen.Erst bei längerer Hyperkapnie wird die vermin=

derte Empfindlichkeit des CO_2-Reglers prädominant : Alveolare Hypoventilation mit entsprechendem Anstieg des arteriellen CO_2-Druckes, Abflachung und Rechtsverschiebung der CO_2-Atemkurve sind die Folge (FRITTS u. Mitarb. (15), LOESCHCKE(29), FISHMAN u. Mitarb. (14), JULICH (22), ALEXANDER u. Mitarb. (1)). Daher ist ein pharmakologischer, atemzentrumsdepressorischer Effekt bei der klinischen Betreuung atmungsgestörter Patienten in jedem Falle unerwünscht.

Die bisher vorliegenden Befunde über die Beeinflussung der Atmung durch Laevomepromazin und Promethazin erschöpfen sich meist in allgemein deskriptiven Angaben mit der Feststellung, daß kein Einfluß auf die Atmung zu erwarten sei (DEKORNFELD (10), FAURE (12), PARADIS (35,36), PEARSON (37), LABORIT (25,26), LEGENDRE (28)), in Kombination mit anderen Präparaten (Megaphen$^{(R)}$ und Dolantin$^{(R)}$) wurden auch Frequenzsteigerungen gemessen (BROGLIE (5)). RIDING (42), MEYTHALER (34) und SARTORELLI (44) fanden einen Vorteil bei der Behandlung von Bronchospasmen durch Bronchialerweiterung, wobei die Ventilation sich sichtbar verbesserte. SARTORELLI ermittelte an 34 Kranken mit chronischer Asthmabronchitis und Emphysem verschiedener Schweregrade die bronchodilatatorische Wirkung u.a. von Laevomepromazin (25mg i.v.) mittels spirographischer Serien-Teste. Als Resultat gibt er eine Erhöhung der Vitalkapazität an. PIETTE (38) konnte im Tierversuch an Kaninchen nachweisen, daß Laevomepromazin (1,0-1,5 mg/kg i.v.) nach Elektroschock weder die Atemstillstandsphase noch die spätere Atmung beeinflußt. In der gleichen wie von uns gewählten Versuchsanordnung untersuchte BÜCHERL (7) den Einfluß des Phenothiazinderivates Chlorpromazin (Megaphen$^{(R)}$) auf die Atmung an 8 Patienten in einer Dosierung

von 50 mg i.m..Seine aufgestellten CO_2-Atmungskurven ergaben in jedem Falle eine Linksverschiebung nach Megapheninjektion,was einer Steigerung der Atmung sowohl in Ruhe als auch unter CO_2-Atmung entsprach.Einzig in der Publikation von MARX (32) wird eine atemdepressorische Wirkung - durch spirographische Methode an 8 Patienten gemessen - angegeben,und zwar in Kombination von 50 mg Chlorpromazin i.m. und 25 mg Promethazin p.o. an 4 Patienten (bei 4 Patienten wurde nur Chlorpromazin injiziert).Zwei Patienten bekamen eine Atemdepression,ein Patient zeigte eine Vergrößerung des Atemminutenvolumens.

Die unterschiedlich zur Anwendung gelangten Versuchsmethoden und fehlende "steady state"-Bedingungen im Versuchsablauf lassen eine eindeutige Beurteilung der Phenothiazin-Wirkung auf die Atmung der Menschen bisher nicht zu.Die eigenen Untersuchungen wurden in der Absicht,eine genaue Aussage über die Wirkung von Laevomepromazin und Promethazin auf die Atmung gesunder Versuchspersonen unter vergleichbaren Bedingungen im Versuchsablauf treffen zu können,durchgeführt.Aus diesem Grunde wurden CO_2-Atemantwortkurven aufgestellt,die von männlichen,gesunden Versuchspersonen durch Veratmung von Zimmerluft und drei (2.5%, 4.0%, 5.5 Vol%CO_2) Gasgemischen gewonnen wurden.Diese Methode hat sich bei Untersuchungen ähnlicher Fragestellungen bei anderen Pharmaka bewährt (BÜCHERL (7),HÜTTEMANN u. Mitarb. (18), LOESCHCKE (29),SCHWAB u. Mitarb. (40,45)).

Schon 1949 wies LOESCHCKE (29) auf einige Schwierigkeiten bei der Prüfung atmungswirksamer Pharmaka hin,die stets berücksichtigt werden sollten : Bei einer atmungssteigernden (atmungshemmenden) Wirkung eines Pharmakons führt die Ventilations=

zunahme (Ventilationsabnahme) zu einem Absinken (Anstieg) des stärksten Antriebes der Atmung, dem arteriellen CO_2-Druck. Diese Ventilationsänderungen sind den Wirkungen des zu untersuchenden Pharmakons entgegengerichtet, so daß schwer eine sichere Aussage über die Atmungswirksamkeit zu machen ist. Durch Veratmung von CO_2-Luftgemischen mit zunehmender Konzentration und Messung des end=exspiratorischen (alveolaren) CO_2-Drucks und des Atemminuten=volumens lassen sich diese Auswirkungen vermeiden. Die zu gleichen CO_2-Drucken gehörenden Atemvolumina vor und nach Einwirkung des Pharmakons bzw. die Verschiebung der CO_2-Drucke für gleiche Atem=volumina gelten als Maß für die Atmungswirksamkeit.

METHODISCHER TEIL

I. Pharmakologie

Das Phenothiazin wurde im Jahre 1883 von BERUTHSEN synthetisiert. In den späten 30er Jahren wurde das Phenothiazinderivat Prometha= zin entwickelt,welches in Deutschland als erstes Präparat aus der Phenothiazinreihe angewendet wurde.Nachdem die Fähigkeit von Pro= methazin,die Schlafzeit nach Barbituratgabe bei Mäusen deutlich zu verlängern,erkannt wurde,führte 1950 der französische Chirurg LABORIT Promethazin in die Anaesthesie als potenzierendes Medika= ment ein.Variationen am Phenothiazinmolekül führten zum Laevome= promazin.

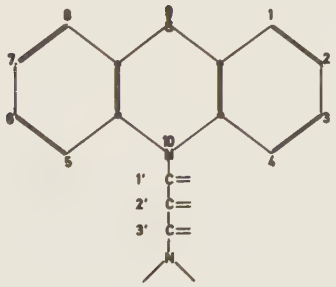


Abb. 1 :
Pharmakologische Grundstruktur der Phenothiazinderivate

Die Besonderheit der Phenothiazine besteht darin,daß sie selbst in großen Dosen nicht narkotisch wirken.Trotzdem ist es ihre Eigenart,Narkotika zu potenzieren.Sie vermindern bei jeder er= forschten Tierspezies,auch beim Menschen,die spontane Aktivität (BRÜCKE (6)).Das Wirkungsspektrum der Phenothiazine umfaßt zentrale und periphere Angriffspunkte.Laevomepromazin blockiert mehr das zentrale Nervensystem,Promethazin mehr das periphere durch Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung.Für beide Substanzen findet man als wichtigste Eigenschaften : antihista=

min wirkend,psychomotorisch hemmend und analgetisch.Es herrscht allgemeine Übereinstimmung,daß sich ihr zentraler Einfluß von den Kernen der kaudalen Medulla oblongata über die Formatio reticularis kranialwärts bis zu den extrapyramidal-motorischen Stammganglien erstreckt (ARNOLD u. Mitarb. (2),MAYER (33),SOYKA (47)). Anhand des Chlorpromazins ließ sich nachweisen,daß die Phenothiazine die Formatio reticularis gegen vermehrte Impulse aus den afferenten Bahnen durch eine Erhöhung der Reizschwelle abschirmen. Zur Abklärung des Wirkungsmechanismus wurden Untersuchungen über Wirkung auf Zelle und Zellstruckturen,auf Fermentwirkung und Stoffwechselvorgänge durchgeführt.FINKELDE (13) und GOTTSTEIN (16) beschreiben im Zusammenhang mit Phenothiazinmedikation eine Verminderung des cerebralen Sauerstoffverbrauchs.

Vom Promethazin wird der Wirkungseintritt nach oraler Einnahme mit einer halben bis dreiviertel Stunde,vom Laevomepromazin nach einigen Stunden (etwa 3) angegeben.Bei parenteraler Injektion soll der Wirkungseintritt innerhalb von 10 - 20 Minuten beim Promethazin und nach 30 Minuten beim Laevomepromazin erfolgen.Die Wirkungsdauer beträgt bei beiden Medikamenten etwa 8 Stunden.Eine Verteilung der Substanzen erfolgt rasch,vor allem scheint eine Anreicherung im Gehirn zu erfolgen (HANSSON (17)).Beide Medikamente werden hauptsächlich (70 - 100 %) im Urin ausgeschieden,wovon die Sulfoxyde prozentual am häufigsten nachgewiesen wurden.Weiterhin wurden die freie,nichtoxydierte Form,Glukuronide,Schwefelsäurekonjugate u.a. Metabolite mit den verschiedensten Methoden identifiziert.Vom Promethazin wird eine in Tagen zu zählende Ausscheidung angegeben,dagegen sollen Laevomepromazinderivate noch bis zu 12 Wochen nach Behandlungsabbruch nachweisbar sein.

Wie bei jeder medikamentösen Therapie,ist auch bei der Behandlung mit Laevomepromazin und Promethazin mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen.Nebenwirkungen wurden in unterschiedlichem Ausmaß beobachtet,am häufigsten zeigten sich Blutdrucksenkung,sedativ - hypnotische Effekte und Gewebetoxizität (DUESBERG (11),WIRTH (49)).

II. Versuchspersonen und Untersuchungsgang

Die Untersuchungen erfolgten in der Laevomepromazinreihe an 9 lungengesunden und in der Promethazinreihe an 10 lungengesunden Versuchspersonen,wobei es sich um Studenten und Assistenten der Klinik handelte.Eine Versuchsperson wurde mit beiden Präparaten an verschiedenen Tagen untersucht.Das Durchschnittsalter errechnete sich mit 26,5 Jahren (22 - 34 Jahre),die Körpergröße war im Mittel 180 cm (171 - 196 cm),wobei die Gewichte zwischen 66 und 90 kg (durchschnittliches Gewicht 75,2 kg) schwankten.Die als Bezugsgröße zur Auswertung der Versuchsergebnisse notwendige Körperoberfläche variierte zwischen 1,63 m^2 und 2,18 m^2, im Mittel betrug sie 1,95 m^2.

Der Versuchsaufbau entsprach den von LOESCHCKE (30),KOEPCHEN (23),RAESTRUP u. Mitarb. (40),HÜTTEMANN u. Mitarb. (18) und BÜCHERL (7) bereits erprobten Verfahrensangaben.Es wurden Zimmerluft und mehrere CO_2-Luftgemische (2.5%, 4.0% und 5.5 Vol% CO_2) veratmet,der CO_2-Partialdruck (PCO_2) in der gesammelten Alveolarluft ermittelt,das entsprechende spezifische Atemminutenvolumen (AMV) bestimmt und CO_2-Atemkurven aufgestellt.

Geatmet wurde über ein Mundstück,das auf ein Rahn'sches Atmungsventil aufgesetzt war.Die Inspirationsseite war über 3 Zweiwegehähne mit 3 Douglassäcken verbunden,aus denen die CO_2-Gasgemische

veratmet wurden.Über einen vierten Zweiwegehahn wurde Zimmerluft zugeführt.Der Exspirationsweg war über einen Atemschlauch,in den ein Thermometer eingebaut war,mit einer feuchten Gasstromuhr ver= bunden,so daß das Atemvolumen exspiratorisch durch direkte Able= sung an der Gasuhr gemessen werden konnte.

Über den in das Atmungsventil eingebauten Rahn'schen Beutel wur= de die endexspiratorische Luft (Alveolarluft) in je eine Glas= bürette durch Quecksilberauslauf gesaugt.Ihre Analyse erfolgte nach Scholander.Während des Versuchsablaufes - mit Ausnahme der Sammelperioden - konnte anhand der fortlaufenden alveolaren CO_2-Analyse durch den URAS (Ultrarotabsorptionsschreiber) die At= mung des Probanden einfach überwacht und die Einstellung eines "steady state" bei der Ventilatmung,erkenntlich an dem Konstant= bleiben der alveolaren CO_2-Konzentration,beurteilt werden.Bei einer kontinuierlichen Saugleistung von 20 l/h wurde die Alveo= larluft direkt dem URAS zugeleitet.

Vor Beginn des Versuches ruhten die Versuchspersonen 30 Minuten auf einem Ruhebett.Darauf folgte eine 20 minütige Zimmerluftat= mung durch das Rahn'sche Ventil zur Gewöhnung an die Versuchs= bedingungen.Nach Einstellung eines "steady state" wurde über 5 Minuten Alveolarluft gesammelt und zu Beginn und Ende dieser Zeit die Gasuhrstellungen abgelesen.KOEPCHEN (23) hielt die Zeit von 7 Minuten zur Erhaltung eines konstanten Atemminutenvolumens für genügend, BÜCHERL (7) sah eine Adaptationszeit von 5 Minuten als ausreichend an.Gleichzeitig wurde die Atemfrequenz gezählt. Anschließend wurde 13 Minuten lang das erste CO_2-Gasgemisch (ca. 2.5 Vol%CO_2) zugeführt und während der letzten 5 Minuten Alveolarluft gesammelt.Unmittelbar nach Umschaltung auf das nächste Gasgemisch wurde der Blutdruck gemessen.In der gleichen

Art und Weise wurde bei den weiteren CO_2-Gasgemischen verfahren (ca. 4.0 und 5.5 Vol%CO_2).Im Anschluß an diese erste Hälfte des Versuches erfolgte 20 Minuten Zimmerluftatmung ohne Ventil.In dieser Zeit wurde das Pharmakon unter Blutdruckkontrolle injiziert.Hierauf erfolgte erneut 20 Minuten Ventilatmung zur erneuten Eingewöhnung mit anschließender Alveolarluftsammlung,Ablesen des exspiratorischen Atemvolumens,Zählen der Atemfrequenz und Blutdruckmessung.Der weitere Versuchsablauf erfolgte in der oben beschriebenen Weise.Die Versuchsdauer betrug insgesamt 3 Stunden.

Zur Ablenkung der Aufmerksamkeit und zur Verhinderung des Schlafes erwies es sich als günstig,wenn Radio gehört oder gelesen wurde,denn so konnten z.B. ROBIN und Mitarb. (43) bei schlafenden Versuchspersonen nachweisen,daß der alveoläre PCO_2 im Schlaf ansteigt.

Unter Berücksichtigung der häufigen Meßfehler bei der URAS-Registrierung von so kleinen Gasmengen wie sie den Büretten von ca. 50 cm^3 zur Verfügung standen (Fehlerquellen : Verunreinigungen,Veränderungen der Eichung,Ansaugung),wurden zur Berechnung der CO_2-Drucke ausschließlich die Scholanderwerte benutzt. Es hat sich jedoch für die praktische Durchführung des Versuchsablaufes als sehr nützlich erwiesen,nicht auf die Kontrolle durch den URAS zu verzichten : 1. Feststellung des "steady state" ; 2. Als zweitens ergab sich durch die Bürette-URAS-Messung eine erneute Kontrollmöglichkeit der Meßwerte.

Promethazin wurde in einer Dosis von 50 mg,ab Versuch 4 verdünnt auf 10 cm^3 mit physiologischer Kochsalzlösung zur Vermeidung von Gewebsreaktionen,und Laevomepromazin von 15 mg,verdünnt auf 10 cm^3 mit physiologischer Kochsalzlösung,intravenös appliziert.

Anhand einer Stopuhr wurde die Injektion über einen Zeitraum von 5 Minuten gleichmäßig verteilt.

III. Auswertung der Meßergebnisse

Die Auswertung der bei den Einzelversuchen gewonnenen CO_2-Atem= kurven geschah derart, daß die zu den CO_2-Drucken von 40 , 42 , 44 und 46 mm Hg gehörenden Atemvolumina vor und nach Medikament= gabe entnommen und tabellarisch zusammengestellt wurden. In Abbildung 2 ist die Art der graphischen Darstellung und der zeichnerischen Auswertung dargestellt.

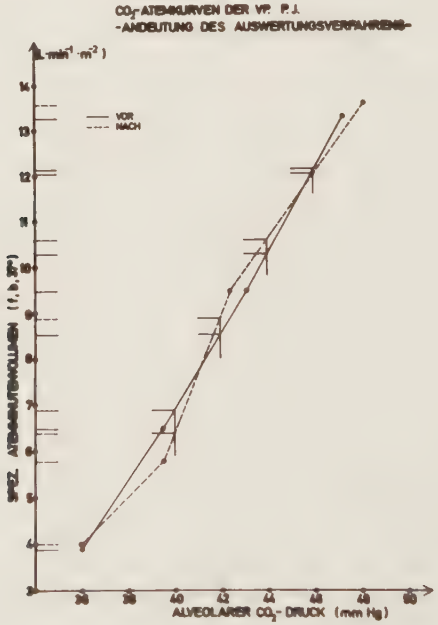


Abb. 2 : CO_2-Atemkurve der Versuchsperson P.J. vor und nach 50 mg Promethazin i.v. -Andeutung des Auswertungs= verfahrens - .

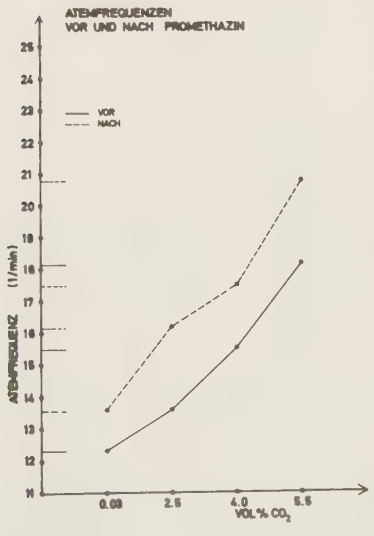
Die daraus gewonnenen Mittelwerte der beiden Versuchsgruppen ermöglichten eine Aussage über die Wirksamkeit der applizierten Pharmaka auf das Atemzentrum.

Ferner wurden die bei Zimmerluftatmung gewonnenen CO_2-Partialdrucke und entsprechenden Atemvolumina vor und nach Pharmakon gegenübergestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test, indem die Abweichung des Mittelwertes der Differenzen der spezifischen Atemminutenvolumina vor und nach Gabe der Pharmaka vom Wert O geprüft wurde.

ERGEBNISSE

I. Atemfrequenzen, Atemzugvolumina und Atemzeitvolumen



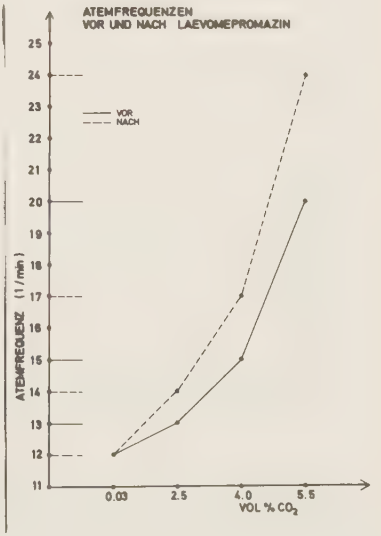


Abb. 3 und Abb. 4

Mittlere Atemfrequenzen (1/min) bei Atmung von Zimmerluft und drei CO_2-Luftgemischen (2.5%, 4.0% und 5.5 Vol%CO_2) vor und nach 50 mg Promethazin i.v. (Abb.3) und 15 mg Laevomepromazin i.v. (Abb.4) - Mittelwerte aller Vpn. -

Die Atemfrequenzen wurden während der Sammelperioden in drei Bestimmungen ermittelt,der Mittelwert für die Auswertung verwendet.In den Abbildungen 3 und 4 sind die Mittelwerte der Atemfrequenzen pro Minute von 10 Versuchspersonen vor und nach Injektion von 50 mg Promethazin i.v. und von 15 mg Laevomepromazin i.v. bei Veratmung von Zimmerluft und drei CO_2-Luftgemischen graphisch dargestellt.

Die Atemzugvolumina wurden analog den Atemfrequenzen bestimmt, und erscheinen als Mittelwerte in der Auswertung.Die graphische Darstellung der Mittelwerte der entsprechenden Atemzugvolumina erfolgte in den Abbildungen 5 und 6.

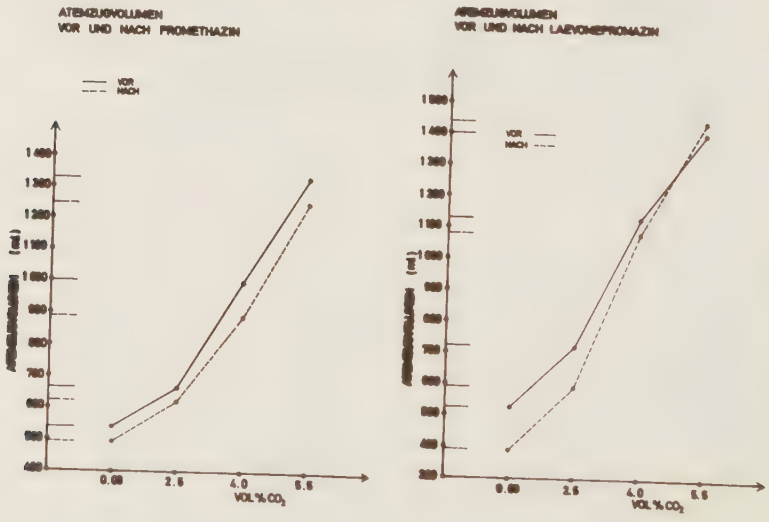


Abb. 5 und Abb. 6

Mittleres Atemzugvolumen (ml/min) bei Atmung von Zimmerluft und drei CO_2-Luftgemischen (2.5%,4.0% und 5.5 Vol%CO_2) vor und nach 50 mg Promethazin i.v. (Abb.5) und 15 mg Laevomepromazin i.v. (Abb.6) - Mittelwerte aller Vpn. -

Bei beiden Präparaten ergibt sich bei den einzelnen CO_2-Konzentrationen, daß sich das Atemzeitvolumen nach Applikation verändert hat. In den Abbildungen 7 und 8 finden sich die errechneten Atemzeitvolumina graphisch dargestellt wieder.

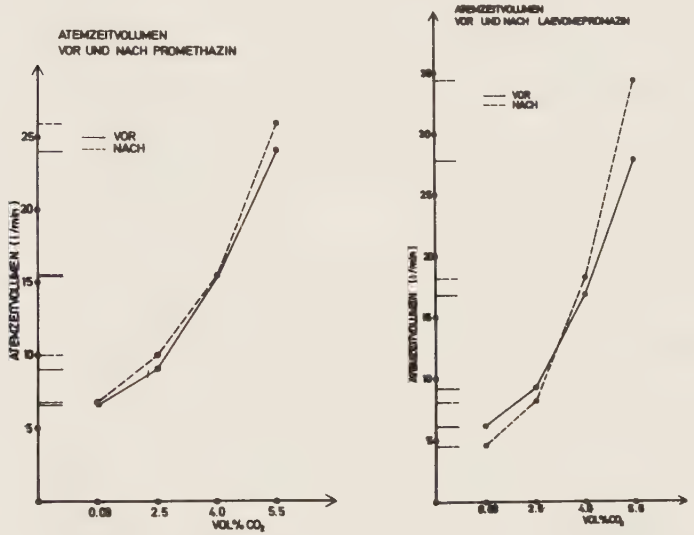


Abb. 7 und Abb. 8

Mittleres Atemzeitvolumen(Frequenz . Atemzugvolumen) bei Atmung von Zimmerluft und drei CO_2-Luftgemischen (2.5%,4.0% und 5.5 Vol%CO_2) vor und nach 50 mg Promethazin i.v. (Abb.7) und 15 mg Laevomepromazin i.v. (Abb.8). - Mittelwerte aller Vpn. -

Nach Promethazin zeigt sich eine geringgradige Steigerung des Atemzeitvolumens, die bei leicht verringertem Atemzugvolumen auf eine Frequenzsteigerung zurückzuführen ist.

Bei Laevomepromazin läßt die Gegenüberstellung ein etwas anderes Verhalten erkennen. Ein kontinuierliches Ansteigen von Atemfrequenz und Atemzugvolumen führt von einem verminderten Atemzeitvolumen bei Zimmerluftatmung zu einem gesteigerten in den höheren CO_2-Konzentrationen.

II. Spezifische Atemminutenvolumina und alveoläre CO_2-Drucke bei Zimmerluftatmung

Als Bezugsgrößen für die Auswertung der Meßergebnisse dienten die Körperoberfläche (m^2) und die Umrechnung der Atemvolumina auf 37°C und volle Wasserdampfsättigung. Im Folgenden wurden daher jeweils die spezifischen Atemvolumina [+1] (L/min/m^2 , 37°C , pH_2O=47 Torr) entsprechend nachstehender Formel angegeben. Die Vol%CO_2 aus den Analysen der gewonnenen Alveolarluft wurden in den partiellen Gas=druck (mm Hg) umgerechnet [+2].

Die Tabellen 1 und 2 enthalten eine Zusammenstellung der alveo=laren CO_2-Drucke und die spezifischen Atemminutenvolumina beider Versuchskollektive bei Zimmerluftatmung vor und nach Präparat=injektion.

Der Anstieg des CO_2-Druckes nach Laevomepromazin von 37,7 mm Hg auf 38,8 mm Hg ist wahrscheinlich eine Folge des abnehmenden Atem=

+1)

$$\text{Spez. Atemvolumen } (\text{L/min/m}^2) = \frac{V_o \cdot (273 + 37) \cdot (B - P_{H_2O/t^o})}{(273 + t_o) \cdot (B - P_{H_2O/37^o}) \cdot 5 \cdot KO}$$

In dieser Formel bedeuten :

V_o = Atemvolumen über 5 min. (Gasuhr) in Litern
B = Barometerdruck in mm Hg
P_{H_2O} = Wasserdampfsättigungsdruck in mm Hg
t_o = Gasuhrtemperatur in °C
KO = Körperoberfläche in m^2 (nach DuBois) .

+2)

$$PCO_2 (\text{mm Hg}) = \frac{CO_2 \cdot (B - P_{H_2O/37^o})}{100} ,$$

wobei

B = Barometerdruck in mm Hg und
P_{H_2O} = Wasserdampfsättigungsdruck in mm Hg sind.

volumens von 3,15 auf 2,87 L/min/m^2.Die in Klammern angege= benen Werte schließen die Versuchsperson K.K. (9) ein.Die Diskre= panz zwischen PCO_2 und AMV ist wahrscheinlich auf eine Hyperven= tilation bei Zimmerluftatmung durch psychische Erregung zurück= zuführen,die durch eine fehlende Gewöhnung an die Versuchsbedin= gungen (z.B. Nasenklemme,Ventilatmung) sein kann.
In der Promethazinversuchsreihe ist nur ein geringfügiges Absinken des CO_2-Druckes von 0,2 mm Hg meßbar,was in Relation zu den AMV von 3,67 L/min/m^2 vor Injektion zu 3,66 L/min/m^2 steht.
Die erwähnten Unterschiede liegen bei der statistischen Auswertung mit dem t-Test bei beiden Präparaten nicht im Signifikanzbereich.

III. Spezifische Atemvolumina und alveoläre CO_2-Drucke bei Erhöhung des CO_2-Druckes durch CO_2-Atmung

Die Tabellen 3 und 4 enthalten die spezifischen Atemvolumina bei Erhöhung der CO_2-Drucke mittels CO_2-Atmung.Sie wurden aus den Originalkurven,die für jeden einzelnen Versuch konstruiert wurden, für die CO_2-Drucke von 40 , 42 , 44 und 46 mm Hg gewonnen.Die Abbildungen 9 und 10 stellen die aus den Mittelwerten gewonnenen CO_2-Atmungskurven vor und nach Applikation der Pharmaka dar.Zwar lassen die Abbildungen auf den ersten Blick eine Veränderlichkeit der Steilheit der CO_2-Atmungskurven vor und nach Gabe der Phar= maka vermuten.Würde jedoch die Atmung durch die beiden Pharmaka beeinflußt werden,hätten sich die Mittelwerte der spezifischen Atemminutenvolumina für einen bestimmten alveolaren CO_2-Druck vor und nach Injektion des Pharmakons wesentlich voneinander unter= scheiden müssen.Es hätten die mittleren Differenzen der Einzel= werte wesentlich vom Punkt 0 verschieden sein müssen.Diese Hypo=

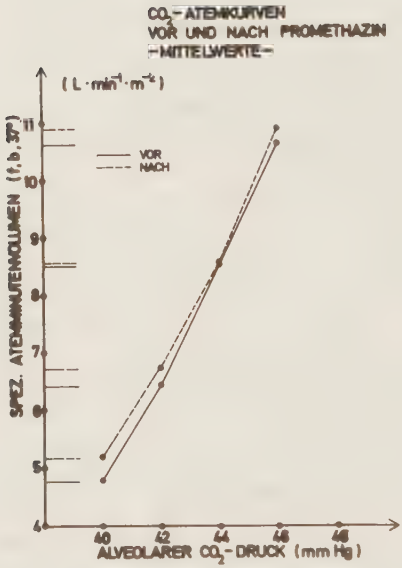


Abb. 9 : CO_2-Atemkurven vor und nach 50 mg Promethazin i.v.
- Mittelwerte von 10 gesunden Versuchspersonen -

these wurde mit dem t-Test geprüft,konnte aber in beiden Unter=suchungsreihen nicht gestützt werden.

In den Abbildungen 9 und 10 werden die Verhältnisse besonders übersichtlich : Die CO_2-Atemkurvenpaare für die Promethazin- und Laevomepromazin-Gruppen sind weder wesentlich voneinander verschoben noch zeigen sie eine wesentlich unterschiedliche Steilheit ; d.h. die Atemantwort auf CO_2-Reiz blieb in beiden Untersuchungsreihen adäquat,und die Lungenbelüftung hatte sich nicht geändert.

Die Betrachtung der Mittelwerte der spezifischen Atemminuten=volumina vor und nach Promethazin i.v. und Laevomepromazin i.v. läßt zwar keine auffällige Verschiebung der CO_2-Atemkurven in

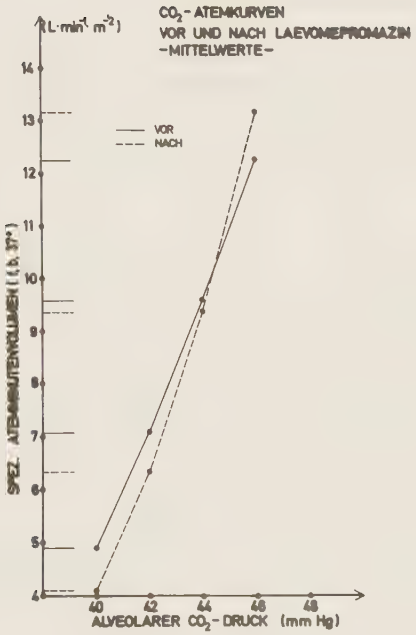


Abb. 10 : CO_2-Atemkurven vor und nach 15 mg Laevomepromazin i.v.
- Mittelwerte von 9 gesunden Versuchspersonen -

beiden Untersuchungsreihen erkennen.Bei der Überprüfung der Einzelwerte jedoch fallen nach Laevomepromazin bemerkenswerte Steigerungen wie auch Verminderungen der Ventilationswerte auf. Praktisch waren im Einzelfall ebenso viel Steigerungen (1., 4., 7.) wie Verminderungen (2., 6., 8.) der Atmung nachweisbar; bei den Versuchspersonen 3., 5., 9. waren keine deutliche Ver= änderungen nachweisbar.Möglicherweise wären bei einer Vergröße= rung der Fallzahl gerichtetere Veränderungen zu Tage getreten, die sich so dem Nachweis entziehen.

IV. Blutdruck der Versuchspersonen

Es ist bekannt,daß gelegentlich eine Senkung des arteriellen Blutdruckes auftreten kann (HUOT (19), STIRMANN (48), RAT=

SCHOW (41)).Aus diesem Grunde wurde der Blutdruck sowohl nach jeder Sammelperiode als auch bei jeder Injektion gemessen. In den Abbildungen 11 und 12 wurden die Mittelwerte aller Blut= drucke bei Veratmung der einzelnen Gasgemische aufgezeichnet. Wesentliche Blutdruckveränderungen waren nicht nachweisbar.

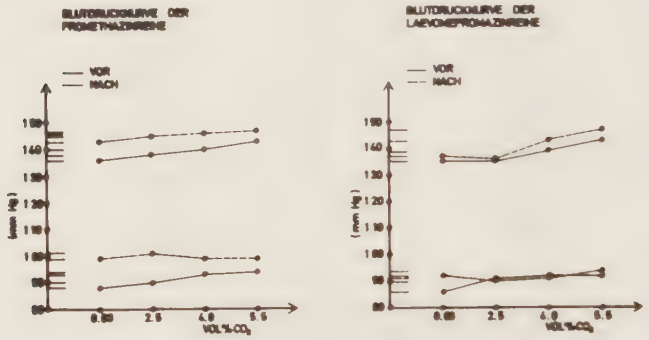


Abb. 11 und Abb. 12

Blutdruckkurven aus den Mittelwerten vor und nach Injektion von 50 mg Promethazin i.v. (Abb.11) und 15 mg Laevomeproma= zin i.v. (Abb. 12).

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Für die Besprechung der gewonnenen Ergebnisse erscheint es nützlich,sich mit dem Prinzip der Regelung der Atmung vertraut zu machen.Die Regelung der Atmung kann - die komplizierten Verhältnisse dabei grob vereinfachend - mit einem technischen Regelkreis verglichen werden (Abb. 13).
Der zentrale Regler wird durch die Atemzentren,d.h. CO_2- und pH-sensitive Zonen in der Medulla oblongata und den unteren Anteilen der Brücke,dargestellt.Die Regelgrößen sind der arterielle Kohlensäuredruck und der arterielle pH-Wert.Diese können über die Stellgröße "effektive alveolare Ventilation" mit den Stellgliedern Atemzugvolumen und Atemfrequenz auf ein höheres oder niederes Niveau eingestellt werden. Die Fühler (= Rezeptoren) vergleichen den Istwert mit dem Sollwert,die Transformation geschieht durch den Regler und wird über efferente Bahnen dem Effektorsystem,d.h. dem peripheren Atemapparat mitgeteilt.Normalerweise wird die Stellgröße Atmung praktisch nur über den CO_2-Druck verstellt.

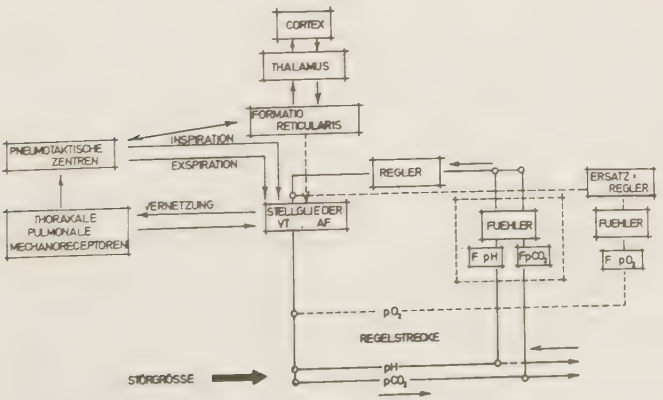


Abb. 13 : Blockschaltbild der Atmung

Dieser intakte Regelkreis kann durch mehrere Einflüsse (Stör=größen) verändert werden : z.B. durch metabolische Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes (metabolische Azidose,metabolische Alkalose),Veränderungen der Kreislaufzeit,wobei die Transformation des Istwertes zum Fühler verlängert oder gar unterbrochen ist.

Dieser Regelkreis ist mit der Steuerung der Mechanoregulation, dessen Zentren das pneumotaktische Zentrum und das apneustische Zentrum in der Brücke und in den oberen Anteilen der Medulla oblongata liegen,vernetzt.Je nach Dehnungszustand der Lunge und des Thorax wird nun die Stellgröße Atmung via thorakale und pulmonale Mechanorezeptoren durch hemmende oder bahnende Impulse verstellt.Eine solche Verstellung findet bei fortgeschrittenen Fällen von Lungenemphysem eine zunehmende Bedeutung.Hier muß primär infolge dér verminderten Lungengewebedehnbarkeit (Verluste elastischer Kräfte) und der erhöhten bronchialen Strömungswiderstände vermehrt Atemarbeit geleistet werden.Nur so kann trotz gesteigerter Gesamtventilation bei vergrößertem anatomischen und physiologischen Totraum eine annähernd effektive Ventilation geleistet werden.Von einer bestimmten Erhöhung der Atemarbeit ab jedoch wird die Beantwortung zentraler Impulse durch den peripheren Atmungsapparat unvollständig und PCO_2 im arteriellen Blut steigt an.Nach älterer Ansicht soll es bei länger bestehender Hyperkapnie zu einer Empfindlichkeitsminderung des zentralen CO_2-Reglers kommen und dadurch die effektive Ventilation weiter abnehmen.Auf Grund der Vernetzung unterschiedlicher Reglerkreise kann es aber auch durchaus so sein, daß bei intaktem Hauptschalter aus dem veränderten,peripheren motorischen Atemapparat zunehmend inhibitorische Impulse zu

den Mechanozentren gelangen und somit die Stellgröße effek= tive Ventilation niedrig gehalten wird.

Findet man eine verminderte Atemantwort auf CO_2-Reiz nach Gabe eines Pharmakons bei gestörtem peripheren Atemapparat,ist daher eine Aussage über die Ursache der verminderten Atemantwort kaum möglich.Die Störung kann sowohl beim Hauptschalter (Reg= ler) wie auch am Effektororgan (Atemapparat) eingetreten sein. Wenn sichergestellt ist,daß ein Pharmakon die Übertragung der Impulse von den Neuronen auf die motorische Endplatte nicht stört,d.h. keinen muskelrelaxierenden Effekt hat,kann man daher bei lungengesunden Normalpersonen mit Hilfe von CO_2- Atemkurven eine pauschale Aussage über die zentrale Atemwirk= samkeit des Pharmakons machen,ohne daß damit schon der Wirkungs= ort definiert wäre.

Im Hinblick auf die eigenen Untersuchungsergebnisse kann hier eine klare Feststellung getroffen werden.Lage und Form der CO_2- Atemkurven blieben sowohl nach Gabe von Promethazin (Abb. 9) und Laevomepromazin (Abb. 10) unverändert.D.h. die Stellgröße Atmung war voll auf die Erfordernisse der Hyperkapnie,wie sie durch das Einatmen verschiedener kohlendioxydreicher Gasgemische zustande kam,einreguliert.Die genaue Durchsicht der Einzel= ergebnisse zeigt,daß gerade beim Laevomepromazin sowohl stimu= lierende wie hemmende Veränderungen auf die Atmung festge= stellt werden konnten,die in die mittlere Gesamtbewertung nicht eingehen (Tab. 3).Bei einer Vergrößerung der Fallzahl wäre wahrscheinlich eine dementsprechend höhere Aussagefähigkeit mög= lich gewesen.Dieser Vorbehalt gilt auch für die angewandte Do= sierung der verabreichten Pharmaka.Nur erschien uns eine Dosis=

erhonung bei den freiwilligen Versuchspersonen in einem ambu=
lanten Untersuchungsgang nicht gerechtfertigt.Die im Einzel=
fall sowohl gesteigerte als auch verringerte psychomotorische
Erregbarkeit der Versuchspersonen weist auf die vorrangige
Bedeutung zentral nervöser und psychischer Einflüsse hin.
Nach SELBACH (46) und PÖLDINGER (39) wird das vegetative Zen=
trum in seiner Aktionstendenz durch Phenothiazine gebremst,
indem durch Reizschwellenerhöhung ein Überspringen von Impulsen
aus den afferenten Bahnen in die Formatio reticularis verhindert
wird.Diese Hauptwirkung kann in einzelnen Fällen anfänglich von
Unrastgefühlen unterbrochen sein - klinisch erkennbar als zu=
nehmende vegetative und motorische Aktivität.Bemerkenswert
ist dieser Effekt besonders beim Laevomepromazin,das mehr im
zentralen Bereich wirkt als Promethazin.
Wie auch bei den eigenen Versuchen festgestellt wurde,tritt
individuell verschieden eine vorübergehende motorische Aktivi=
tät auf,oder die sedierende,psychomotorisch hemmende Phase trat
sofort in Erscheinung.Es ist jedoch festzustellen,daß typische
Schlafveränderungen,wie sie nach der Verabreichung von Hypnoti=
ka beobachtet werden,bei diesem Versuchsablauf nicht beobachtet
wurden.Diese Veränderungen des physiologischen Schlafes sind
nach ROBIN und Mitarb. (43) eine alveolare Hypoventilation,
was sich in einer Verringerung der effektiven alveolaren Ven=
tilation und einem geringen Anstieg der alveolaren CO_2-Drucke
mit entsprechender pH-Erniedrigung im arteriellen Blut zeigt,
dabei erscheinen die CO_2-Atemkurven leicht abgeflacht.Wird ein
solcher Effekt durch Pharmaka,beispielsweise Hypnotika,unphy=

siologisch verstärkt,kann es gerade bei Patienten mit schon bestehender Hyperkapnie (Cor pulmonale) und schon defektem zentralen Regler zu Komplikationen der Atmung mit einer Vermin= derung der effektiven Ventilation und schließlich einer Atem= insuffizienz kommen.

Gerichtete hemmende Veränderungen der Atmung konnten hier in beiden Untersuchungskollektiven nicht gefunden werden.Das Nebeneinander von stimulierenden und hemmenden Veränderungen der Atmung,erkenntlich an einem leichten Ansteigen und Absinken der CO_2-Atemantwortkurven im Einzelfall,weist mehr auf ein Überwiegen psychomotorischer Einflüsse hin.Im Mittel kommt so= gar nach Gabe von Laevomepromazin eine geringgradige und sta= tistisch nicht zu sichernde stimulierende Auswirkung auf die Atmung zum Ausdruck (Abb. 10),die auf das Vorliegen einer ge= steigerten psychomotorischen Erregbarkeit bezogen werden kann.

Von Bedeutung hinsichtlich der Interpretation der Versuchs= anordnung ist die Arbeit von BÜCHERL (7) :

Hier wurde an 8 Patienten mit normaler Lungenfunktion in der gleichen wie von uns gewählten Versuchsanordnung der Einfluß von 50 mg Chlorpromazin (Megaphen(R)) i.m. auf die Atmung untersucht.Im Ergebnis waren der alveolare CO_2-Druck für die gleichen spezifischen Atemvolumina von 5 Liter um 1,6 , von 7 Liter um 2,8 und von 9 Liter um 4,0 mm Hg nach Medikamentgabe vermindert.Als Erklärung für die parallele Linksverschiebung werden eine Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums sowie eine Zunahme normalerweise wirksamer Atemreize diskutiert.

Vergleicht man die bisher in der Literatur vorliegenden Ergeb= nisse mit denen dieser Arbeit,so sind die Autoren PEARSON und DEKORNFELD (52) zu ähnlichen Ergebnissen gelangt :

Sechs jungen gesunden Versuchspersonen wurde entweder 15 mg Laevomepromazin i.m. oder 10 mg Morphinsulfat i.m. oder beide kombiniert im Blindversuch injiziert.Zwei Messungen erfolgten einmal nach 30 min. und nach 60 min.,und zwar wurden die end= exspiratorische CO_2-Konzentration,die Atemfrequenz und das

Atemminutenvolumen bestimmt.Die Probamden veratmeten einmal Raum= luft und zum anderen 6%CO_2 in einem 94%igen Luftgemisch.Als Er= gebnisse fanden sich:1.Eine signifikante Abnahme der alveolären Ventilation nach Injektion von Laevomepromazin bei Zimmerluft in den ersten 30 min. von 5,41 l/min. auf 3,55 l/min.,in den näch= sten 30 min. auf 3,36 l/min.,was keine signifikante Abnahme be= deutet;2.Keine Abnahme der alveolaren Ventilation nach Injektion von Laevomepromazin bei 6%CO_2-Gemisch-Atmung,sondern eine geringe Zunahme von 14,39 l/min. auf 15,19 l/min. nach 30min. und auf 16,08 l/min. nach 60 min..

Die Ergebnisse zeigen in dieser Arbeit ebenfalls eine Abnahme der Ventilation - allerdings signifikant - ,wenn Raumluft geatmet wird,aber nicht bei Atmung höherer (6%CO_2) CO_2-Drucke.Die Au= toren erklären dies mit der sedierenden Wirkung des Laevomepro= mazins,die durch CO_2-Atmung überwunden wird.

Eine bronchodilatatorische Wirkung nach Injektion von 25 mg Laevomepromazin i.v. wiesen SARTORELLI und SAOTTI (44) an 54 Patienten,die alle an chronischer Asthmabronchitis mit Emphy= sem erkrankt waren,nach.Die spirographischen Messungen erfolgten vor Injektion und nach 15 , 30 , 45 und 60 Minuten.Im Mittel= wert wurde eine Erhöhung der Vitalkapazität um 14,3 - 22,5 % an der einen Gruppe,um 7,4 - 10,9 % bei den Silikosekranken gemessen.

Bei klinischer Anwendung von Laevomepromazin konnten PARADIS (36),LABORIT und KIND (25) und LABORIT (26) keine Atemhemmung - selbst bei etwas höherer Dosierung als bei der von uns ange= wendeten - feststellen.

PARADIS prüfte die analgetische und anaesthesierende Eigen= schaften von Laevomepromazin.Die Dosis betrug zur Schmerzku= pierung anfangs 2 bis 3 mal/die 10 mg und wurde bis zu 25 mg gesteigert.Neben der Schmerzlinderung kam es durch die zentrale hypnotische Wirkung zum Schlaf ohne Atemdepression.Bei chirur= gischen Eingriffen wurde es mit Meperidin kombiniert in 500 ml Glukoselösung i.v. 20 - 60 gtt./min. infundiert.Die Atmung war durch Abschwächung des Hering-Breuer-Reflexes erleichtert.

LABORIT und KIND wandten bei 30 chirurgischen Eingriffen in Kombination 50 mg bzw. 25 mg Laevomepromazin mit Diethazine bzw. Xylocain in leicht hypertoner Glukoselösung mit Insulin= zusatz an.Wenn die Spontanatmung wieder begann,wurde mit einem Spirometer ein Atemvolumen von 6 - 8 l gemessen,was keiner Ventilationsminderung entsprach.

Zu gleichen Erfahrungen kamen PIETTE (38) im Tierversuch, PARADIS und Mitarb. (35), BEAVER und Mitarb. (3), DEKORN= FELD und Mitarb. (10), LASAGNA und Mitarb. (27) und FAURE und Mitarb. (12) bei ihrer klinischen Anwendung,ohne genaue Meßergebnisse anzugeben.

Die intravenöse Anwendung des Phenothiazinderivates Prome= thazin erfolgte stets in Kombination mit anderen Präparaten, meistens in Form des sog. "Coktail lytique".Wie schon in der Einleitung angeführt wurde,beschränken sich die Angaben auf die allgemeine Feststellung,daß die Atmung "tief und gleich= mäßig" wird (JÖRGENSEN (21), KRULL (24)).Die Dosierung des Promethazins betrug wie in den eigenen Versuchen 50 mg.

BROGLIE (5) kontrollierte die Atmung unter lytischer Behand= lung mit 50 mg Chlorpromazin,50 mg Promethazin und 100 mg Dolantin.Die Messung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens erfolgte nach 10 , 20 und 90 Minuten.Nach der Injektion stieg die Atemfrequenz langsam an (vor Injektion 15/min., 10 min. p.I. auf 16/min., 20 min. p.I. auf 18/min., 90 min. p. I. auf 21/min.).Das Atemzugvolumen nahm anfänglich von 490 cm^3 vor Injektion auf 310 cm^3 nach 10 min. p.I. und 20 min. p.I. deut= lich ab,um dann wieder auf 370 cm^3 nach 90 min. anzusteigen.

Die Ergebnisse in den Versuchsreihen von MARX (32) mit Emphy= sempatienten,von denen eine Gruppe von 4 Patienten 50 mg Chlor= promazin i.m. und 25 mg Promethazin p.o. erhielten,zeigen eine atemdepressorische Wirkung.

Gemessen wurden mit der spirographischen Methode nach Knip= ping u.a. das Atemzugvolumen,die Atemfrequenz und das Atem= minutenvolumen,dasselbe bei einer Atmosphäre von 70 Vol%O_2. Das Atemzugvolumen war in drei Fällen vermindert,die Atem= frequenz erhöhte sich in drei Fällen.Das Atemminutenvolumen hatte sich in zwei Fällen eindeutig verkleinert,war aber in einem Fall sicher vergrößert.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Literatur,die sich allerdings mehr auf klinische Beobachtungen stützen,und soweit ähnlicher Versuchsaufbau wie der hier durchgeführte nicht zur Anwendung kam,kann man daher zusammenfassend etwa

folgendes feststellen :

Die beiden Phenothiazinderivate Laevomepromazin und Promethazin führen in der hier angewandten Dosierung zu keinen gerichteten Veränderungen,die die Atmung bedrohlich beeinflussen.Deswegen ist der Schluß gerechtfertigt,daß die beiden Pharmaka in den angewandten Dosierungen bevorzugt zur Sedierung von Patienten mit Störung der Atmung angewandt werden können.Dies betrifft insbesondere solche Patienten,bei denen chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen mit verminderter effektiver alveolarer Ventilation und Hyperkapnie vorliegen,wobei es zu einer verminderten Ansprechbarkeit des zentralen Reglers kommt.Auf das Risiko der medikamentösen Sedierung solcher Patienten wird in der Literatur hingewiesen (MARX (32)).Auf Grund der hier gemachten Feststellungen erscheinen uns die Phenothiazinderivate Laevomeproma=zin und Promethazin zur Sedierung solcher Patienten besonders geeignet ; dabei muß schließlich nochmals die Antihistaminwirkung dieser Präparate hervorgerufen werden,die bei allergisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (Asthma bronchiale) (LUKIC (31), RIDING (42)) als weiterer Vorteil einer Ventilationsverbesserung zu vermerken ist.Höhere Dosierungen als die hier angegebenen - insbesondere in Kombination mit anderen Hypnotika - sollten jedoch vorsichtig gehandhabt werden bei Patienten mit Partial- oder Globalinsuffizienz der Atmung,weil hier durch unerwartete Kumulationseffekte mit einer Potenzierung der hypnotischen Wirkung gerechnet werden muß (BOPP(4),ZÜRN (50)).In solchen Fällen sollte auf die orientierende blutgasanalytische Untersuchung der Atmungsfunktion vor der Medikation nicht verzichtet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

An 10 lungengesunden Versuchspersonen wurde der Einfluß von 50 mg Promethazin i.v. , bei weiteren 9 Versuchspersonen der Einfluß von 15 mg Laevomepromazin i.v. auf die Atmung unter= sucht.Es wurden Atemvolumen und alveolarer CO_2-Druck bei At= mung von Zimmerluft und von drei CO_2-Luftgemischen (ca. 2.5%, 4.0% und 5.5 Vol% CO_2-Gehalt) gemessen und anhand von CO_2-Atmungskurven ausgewertet.

Es fanden sich folgende Ergebnisse :

1. Weder bei Luftatmung noch bei CO_2-Atmung ließen sich nach Promethazingabe auffällige Unterschiede in Atemfrequenz , Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen bei gesunden Versuchs= personen nachweisen.Die alveolaren CO_2-Drucke blieben bei Luft-und CO_2-Atmung im Mittel unbeeinflußt.
2. Unter der Einwirkung von Laevomepromazin zeigte sich eine leichte Atemfrequenzsteigerung bei praktisch unverändertem Atemzugvolumen.Zwar waren im Mittel keine gerichteten Veränderungen der alveolaren CO_2-Drucke nachweisbar,auf= fällige Veränderungen der spezifischen Atemminutenvolumina und CO_2-Drucke einzelner Versuchspersonen wurden aber beobachtet und diskutiert.

Tabelle 1 : Alveolare CO_2-Drucke (PCO_2 ; mm Hg) und spez. Atemminuten= volumina (AMV ; Liter . min^{-1} . m^{-2}) bei 9 Versuchspersonen vor und nach 15 mg Laevomepromazin i.v. ; Zimmerluftatmung.

	VOR		NACH	
Versuchs= personen	PCO_2	AMV	PCO_2	AMV
1. R.Ko.	38,7	2,8	37,9	3,0
2. M.W.	37,3	4,6	38,7	2,8
3. Ch.U.	35,0	2,9	36,4	2,4
4. O.K.	37,9	2,0	41,5	3,7
5. A.F.	38,4	2,8	39,2	2,5
6. H.O.	37,3	3,0	38,0	2,4
7. R.Ku.	40,6	2,8	39,9	3,3
8. J.G.	36,4	4,3	39,3	3,4
(9. K.K.	30,8	3,7	34,3	3,5)
Mittelwerte	37,7 (36,9	3,15 3,20	38,8 38,3	2,87 3,00)
Standard= abweichung	± 0,52 (± 2,73	± 0,86 ± 0,26	± 0,48 ± 2,04	± 0,33 ± 0,15)

Tabelle 2 : Alveolare CO_2-Drucke (PCO_2 ; mm Hg) und spez. Atemminuten= volumina (AMV ; Liter . min^{-1} . m^{-2}) bei 10 Versuchspersonen vor und nach 50 mg Promethazin i.v. ; Zimmerluftatmung.

	VOR		NACH	
Versuchs= personen	PCO_2	AMV	PCO_2	AMV
1. R.L.	40,2	5,9	38,7	4,3
2. J.D.	37,2	4,3	35,8	5,2
3. R.M.	39,0	4,1	39,0	3,9
4. W.K.	38,8	3,1	38,8	3,0
5. T.S.	37,3	2,8	36,6	4,3
6. U.G.	34,2	4,1	37,8	2,7
7. P.J.	36,0	3,9	36,0	4,0
8. W.S.	38,8	3,3	38,8	3,5
9. O.K.	37,5	2,4	38,2	2,4
10. K.M.	39,4	2,8	35,9	3,3
Mittelwerte	37,8	3,67	37,6	3,66
Standard= abweichung	± 1,75	± 1,02	± 1,33	± 0,26

Tabelle 3 : Spezifische AMV (Liter . min^{-1} . m^{-2}) von 9 männlichen Versuchspersonen vor und nach Injektion von 15 mg Laevomepromazin i.v. ; Erhöhung der alveolaren CO_2-Drucke durch CO_2-Atmung.

	PCO_2 = 40 Torr		PCO_2 = 42 Torr		PCO_2 = 44 Torr		PCO_2 = 46 Torr	
Versuchspersonen	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1. R.Ko.	3,7	4,9	5,7	7,3	8,1	10,5	10,9	18,5
2. M.W.	4,9	3,8	12,3	7,5	16,3	14,6	19,4	18,5
3. Ch.U.	3,8	4,4	5,2	7,4	8,8	10,3	13,0	13,0
4. O.K.	3,0	3,6	4,2	6,9	6,0	10,5	7,9	12,8
5. A.F.	3,6	2,7	4,9	3,3	6,8	6,2	7,7	9,1
6. H.O.	7,6	4,4	10,3	7,4	15,3	11,2	21,9	18,3
7. R.Ku.	2,4	3,4	3,8	5,8	4,9	7,2	5,9	8,7
8. J.G.	6,4	3,7	7,7	4,5	9,6	5,3	11,0	7,0
9. K.K.	8,8	6,0	9,7	6,9	10,6	8,8	12,6	12,7
Mittelwerte	4,91	4,10	7,08	6,33	9,60	9,40	12,26	13,18
S D	± 1,75		± 2,87		± 3,06		± 3,77	
S E	± 0,58		± 0,96		± 1,02		± 1,26	
t	1,345		0,794		0,20		0,732	
p	0,108		0,225		0,425		0,242	

Tabelle 4 : Spezifische AMV (Liter . min^{-1} . m^{-2}) von 10 männlichen Versuchspersonen vor und nach Injektion von 50 mg Promethazin i.v. Erhöhung der alveolaren CO_2-Drucke durch CO_2-Atmung.

	PCO_2 = 40 Torr		PCO_2 = 42 Torr		PCO_2 = 44 Torr		PCO_2 = 46 Torr	
Versuchs=personen	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1. R.L.	5,6	5,2	9,4	6,7	13,8	8,5	18,4	14,1
2. J.D.	7,2	6,9	9,4	8,0	12,2	9,0	15,3	13,4
3. R.M.	4,9	4,6	6,6	5,9	8,5	10,5	10,1	11,4
4. W.K.	4,0	4,2	5,6	6,5	8,0	9,0	10,9	12,7
5. T.S.	4,1	7,0	5,3	8,6	8,0	10,2	9,4	11,8
6. U.G.	4,8	4,3	6,0	5,9	7,5	7,4	8,9	8,8
7. P.J.	6,9	6,4	8,6	9,0	10,3	10,6	12,1	12,0
8. W.S.	4,3	4,1	5,3	5,2	6,3	6,6	8,1	8,7
9. O.K.	3,2	3,8	4,5	5,3	6,4	6,7	8,2	7,9
10. K.M.	3,0	5,3	3,7	6,3	4,4	7,2	5,1	8,4
Mittel=werte	4,80	5,18	6,44	6,74	8,54	8,57	10,65	10,92
S D	± 1,23		± 1,77		± 2,50		± 2,20	
S E	± 0,39		± 0,56		± 0,79		± 0,70	
t	0,983		0,536		0,038		0,387	
P	0,177		0,302		0,480		0,354	

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER,J.K.,J.R.WEST,J.A.WOOD und D.W.RICHARDS :
Analysis of the respiratory reponse to carbondioxide inhalation in varying clinical states of hypercapnia, anoxia and acid/basederangement.
J. Clin. Invest. 34, 511-532 (1955)

2. ARNOLD,O.H.,STIFT,St. und H.HOFF :
Die Stellung der psychotropen Drogen im Gesamtbehandlungsplan der Psychiatrie.
Wien. med. Wschr. 110, 238-245 (1960)

3. BEAVER,W.T.,WALLENSTEIN,S.T.,HUODE,R.W. und A.ROGERS :
A comparison of the analgesic effects of Methotrimeprazin and Morphine in patients with cancer.
Clin. Pharmakol. Ther. 7, 435-446 (1966)

4. BOPP,K.Ph. :
Neue Gesichtspunkte zur Therapie schwerer chronischer Schmerzzustände.
Med. Klin. 56, 1172-1177 (1961)

5. BROGLIE,M.,JÖRGENSEN,G. und G.VOSZ :
Zur Wirkungsweise neuroganglioplegischer Phenothiazinkörper.
Ärztl. Wschr. 9, 697-700 (1954)

6. BRÜCKE von,F.Th. und O.HORNYKIEWICZ :
Pharmakologie der Psychopharmaka.
Springer Verlag 1966

7. BÜCHERL,E. und G.RESSEL :
Über den Einfluß von Megaphen auf die Atmung.
Klin. Wschr. 34, 430-432 (1956)

8. BURGER,W. :
Lytische Asthmatherapie.
Medizinische 47, 2290-2293 (1959)

9. CHERNIACK,R.M. und D.P.SNIDAL :
The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO_2.
J. Clin. Invest. 35, 1286-1290 (1956)

10. DEKORNFELD,Th.J.,PEARSON,J.W. und L.LASAGNA :
Methotrimeprazine in the treatment of labor pain.
New Engl. J. Med. 270, 391-394 (1964)

11. DUESBERG,R. und H.SPITZBARTH :
Struktur und Reagibilität des Kreislaufs in Phenothiazinnarkose. (Referat)
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 155-158 (1958)

12. FAURE,H.,FAURE,M.-L.,FOURNIER,M. und J.-P.EPPE :
Sur quelques essais d'application du 7044 R.P. dans un pavillon d'enfants deficients.
Annales medico-psychologiques 115, 500-506 (1957)

13. FINKELDE,H. und G.MÖLLHOF :
Phenothiazintherapie beim Asthma bronchiale.
Med. Klin. 50, 1378-1381 (1955)

14. FISHMAN,A.P.,P.SAMET und A.COURNAND :
Ventilatory drive in chronic pulmonary emphysema.
Amer. J. Med. 17, 533-548 (1955)

15. FRITTS,H.W.Jr.,A.P.FISHMAN und A.COURNAND :
Factors contributing to diminished ventilatory response to CO_2 of patients with obstructive emphysema.
Fed. Proc. 16, 41-42 (1957)

16. GOTTSTEIN,U. :
Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen.
Theoret. klin. Med. 15, 103-106 (1962)

17. HANSSON,E. und C.G.SCHMITTERLÖW :
A comparison of the distribution,excretion and metabolism of a tertiary (Promethazine) and a quaternary (Aprobit) phenothiazine compound labelled with S^{35}.
Arch. int. pharmakodyn. therap. 131, 309-324 (1961)

18. HÜTTEMANN,U.,KUNKEL,G. und R.KÄFERSTEIN :
Der Einfluß von Diazepam und Chlordiazepoxyd auf die Atmung des gesunden und emphysemkranken Menschen.
Pharmakol. Clin. 1, 139-148 (1969)

19. HUOT,J.M. und A.C.KRISTOF :
Levomepromazine - A new neuroleptic agent for treatment of senile patients.
Canad. M. A. J. 81, 546-548 (1959)

20. JILG,S. :
Zur Behandlung des Lungenemphysems mit Begleit=bronchitis.
Therap. Gegenw. 98, 459-460 (1959)

21. JÖRGENSEN,G.,FLACH,A. und G.VOSS :
Zur Anwendung der Phenothiazinkörper in der Chirurgie und inneren Medizin.
Med. Klin. 49, 442-445 (1954)

22. JULICH,H. :
Über die Dyspnoe bei Herzkranken und Emphysema=tikern und einige Fragen des Gastransportes.
Z. exp. Med. 121, 503-534 (1953)

23. KOEPCHEN,H.P. :
Über die Wirkung von Cortison und Testosteron auf die Atmung.
Pflüg. Arch. 257, 144-154 (1967)

24. KRULL,F. :
Zur heutigen Schockbehandlung.
Münch. Med. Wschr. 97, 292-295 (1955)

25. LABORIT,G. und A.KIND :
Essais cliniques avec la lévomépromazine.
Anesth. et analg. 16, 401-407 (1959)

26. LABORIT,G. :
Etude physio-biologique de la lévomépromazine chez l'homme.
Anesth. et analg. 16, 820-829 (1959)

27. LASAGNA,L. und Th.J.DEKORNFELD :
Methotrimeprazine,a new phnothiazine derivative with analgesic properties.
J.A.M.A. 178, 887-890 (1961)

28. LEGENDRE,A. und F.RENNES :
Anesthesie generale dans les Oesophgoscopies et les Bronchoscopies a propos de 180 Anesthesies.
Anesth. et analg. 22, 429-435 (1965)

29. LOESCHCKE,H.H. :
Über Reiz und Erregbarkeit der zentralen Atmungs=regulation.
Klin. Wschr. 27, 761-766 (1949)

30. LOESCHCKE,H.H. und H.WENDEL :
Die Wirkung von Morphin,Scopolamin und ihrer Kombination auf die Lungenbelüftung beim Menschen.
Arch. exp. Path. und Pharm. 215, 241-255 (1952)

31. LUKIC,V.L.,SEVEROWSKIJ,L.E. und V.D.GERASIMOVA :
Anwendung der intravenösen Baytinal-Narkose bei Bronchoskopien.
Zdravoochranenie Turkmenistana 8, 16-18 (1964)

32. MARX,H.H. :
Zur depressorischen Wirkung der Phenothiazine.
Ärztl. Wschr. 11, 552-554 (1956)

33. MAYER,K. :
Zur neurophysiologischen Wirkungsweise von Psychopharmaka.
Med. Welt 22, 1213-1217 (1964)

34. MEYTHALER,F. :
Prophylaxe und Therapie der chronischen Bronchitis unter besonderer Berücksichtigung der Infektausschaltung.
Ther. Ber. 34, 17-21 (1962)

35. PARADIS,B.,PLAUTE,G.,AUBUT,J. und A.Tardif :
La lévomépromazine (Nozinan ou 7044 R.P.).
Laval Médical,Vol.28,No.4,Nov.1959, 433-447

36. PARADIS,B. :
Analgesic and anaesthetic properties of Levomepromazine (Nozinan) (7044 R.P.).
Canad. Anaesth. Soc. J. 9, 153-160 (1962)

37. PEARSON,J.W. und Th.J.DEKORNFELD :
Effect of Methotrimeprazine on respiration.
Anesthesiology 24, 38-40 (1963)

38. PIETTE,Y. :
Action des médicaments psychotropes sur les phénomènes cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc chez le lapin.
Arch. internat. pharmakodyn. thérap. 130, 220-224 (1961)

39. PÖLDINGER,W. :
Kompendium der Psychopharmakologie.
Wissenschaftlicher Dienst "Roche"

40. RAESTRUP,O.,SCHWAB,M. und P.-H.WAGNER :
Der Einfluß von Theophyllin-Äthylendiamin (Euphyllin) und Oxyäthyl-Theophyllin auf die Atmung des herzgesunden Menschen.
Klin. Wschr. 33, 174-179 (1955)

41. RATSCHOW,M. :
Der Heilschlaf mit Phenothiazin-Derivaten (Atosil und Megaphen).
Medizinische 35, 1351-1354 (1953)

42. RIDING,W.D. :
The management of the severe asthmatic attac.
Practitioner 197, 659-663 (1966)

43. ROBIN,D.E.,R.D.WHALEY,C.H.CRUMP und TRAVIS :
Alveolar gas tensions,pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects.
J. Clin. Invest. 37, 981-989 (1958)

44. SARTORELLI,F. und P.SAOTTI :
Ricerche sull'azione bronchdilatatrice di farmaci ganglioplegici e vagolitici in enfisematosi e silicotici con bronchite asmatiforme.
Med. d. Lavoro 51, 174-182 (1960)

45. SCHWAB,M.,BECKER,H.-M. und H.NASSER :
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Theophyllin-Äthylendiamin,Oxyäthyl-Theophyllin, Coramin,n-Allylnormorphin und Levallorphan auf die durch Morphin und Dromoran gehemmte Atmung.
Klin. Wschr. 34, 891-895 (1956)

46. SELBACH,C. und H.SELBACH :
Phenothiazinwirkung und somato-psychische Dynamik.
Nervenarzt 27, 145-149 (1956)

47. SOYKA,O. :
Über die Anwendung von Phenothiazinen in der Neurologie.
Med. Welt 18, 553-556 (1967)

48. STIRMAN,J.A. :
A comparison of Methotrimeprazine and Meperidine as analgesic agents.
Anesth. Analg. Curr. Res. 46, 176-180 (1967)

49. WIRTH,W. :
"Neuroplegie","potenzierte Narkose" und "kontrollierte Hpothermie".(Referat)
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 100-111 (1954)

50. ZÜRN,L. :
Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 140-152 (1954)

LEBENSLAUF

Als Sohn des Maurers Karl Haß und seiner Ehefrau Valeska, geb. Bönemann, wurde ich ,Erhard Haß, am 26.10.1942 in Berlin-Mitte geboren. Von 1948 bis 1956 besuchte ich die 23. Grundschule im gleichen Bezirk. Auf der Erweiterten Oberschule Max-Planck legte ich nach 4 Jahren im Juni 1960 die Reifeprüfung ab ; die Anerkennungsprüfung zur Reifeprüfung erfolgte im Mai 1961 in der Leibniz-Schule in Berlin-Kreuzberg. Im Wintersemester 1961/62 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich nach dem Sommersemester 1962 die naturwissenschaftliche, nach dem Wintersemester 1964/65 die ärztliche Vorprüfung und im November 1968 die ärztliche Prüfung bestand.

Am 2. Juni 1967 heiratete ich Hannelore Tromnau, die Tochter des Diplom-Volkswirtes Herbert Tromnau. Wir haben zwei Kinder.

Vom Dezember 1968 bis Januar 1970 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit ab. Jetzt bin ich als Stationsarzt auf einer chirurgischen Station in einer Berliner Klinik.